

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-267977

(43)Date of publication of application : 25.09.2003

(51)Int.Cl.  
C07D453/02  
A61K 31/439  
A61K 31/452  
A61K 31/4709  
A61K 31/5377  
A61P 1/04  
A61P 11/00  
A61P 11/02  
A61P 11/06  
A61P 13/02  
// A61P 43/00

(21)Application number : 2002-069621 (71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

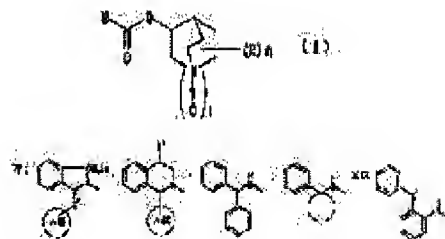
(22)Date of filing : 14.03.2002 (72)Inventor : INAKOSHI MASATOSHI  
NAGATA KOJI  
YORIMOTO NAOKI  
NAITO MAKOTO  
IKEDA MASARU  
HATANAKA TOSHIKI

## (54) QUINUCLIDINE DERIVATIVE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a medicine which has muscarine M3 receptor antagonism and is useful as a prophylactic/therapeutic agent for urologic disease, respiratory disease or digestive system disease.

**SOLUTION:** The quinuclidine derivative is represented by general formula (I) (R is a halogen, a lower alkyl which may contain a substituent group or the like; l is 0 or 1; m is an integer of 1-3; R1 to R3 are each H, a lower alkyl which may have a substituent group or the like; p is 0, 1 or 2; n is 1 or 2; ring A is an aryl which may contain a substituent group or the like; R4 is OH, a lower alkyl or a lower alkyl -O- group or the like; L is O or a 2-7C alkylene group which may be interrupted by an NR5; R5 is H, a lower alkyl or a lower alkyl -O-CO- group; X1 is single bond or a methylene group; X2 is a single bond or O or S), its salt, its N-oxide or its quaternary ammonium salt.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than  
the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

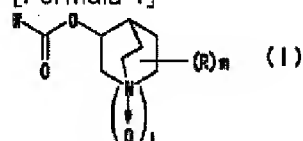
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The quinuclidine derivative shown by the following general formula (I), its salt, its N-oxide, or its quarternary ammonium salt.

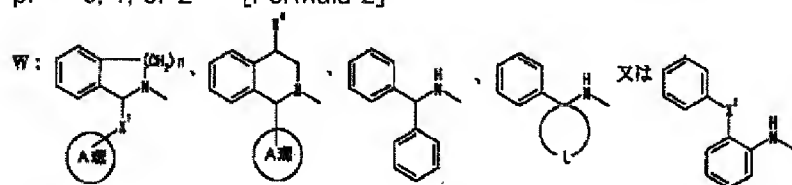
[Formula 1]



(The notation in a formula has following semantics.)

R: It has the aryl; substituent which may have the cycloalkyl; substituent which may have the alkenyl; substituent. halogen; -- you may have the substituent -- low-grade -- you may have the alkyl; substituent -- low-grade -- Even if it carries out Good hetero aryl; even if it has the substituent good 5 -- or 6 member saturation heterocycle; -O-R1;-CO-R1;-COO-R1;-CON(-R1)-R2;-S(O) p-R1;-N(- R1)-R2;-N(- R1)-CO-R2;-N(- R1)-COO-R2;-N(- R1)-CO-N (-R2)-R3;-N(-R1)-S(O) p-R2; (when m is two or more, the radical from which the same radical also differed is sufficient as R)

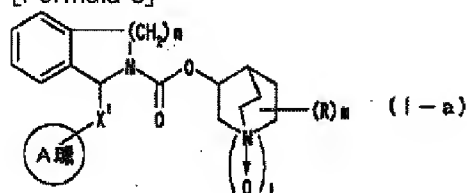
integer R1-R3: of 1:0 or 1m:1-3 -- the same -- or it may differ and you may have H; substituent -- low-grade -- you may have the alkyl; substituent -- low-grade -- 5 which may have and carry out hetero aryl; or the substituent which may have the aryl; substituent which may have the alkenyl; substituent thru/or 6 member saturation heterocycle;  
p: -- 0, 1, or 2 -- [Formula 2]



n:1 or 2A rings: Hetero aryl; which may have the cycloalkyl; substituent which may have the aryl; substituent which may have the substituent, or 5 - 7 member saturation heterocycle radical;  
R4: Low-grade alkyl [ C2-7 alkylene-group R5:H which may be interrupted for OH, low-grade alkyl, or low-grade alkyl-O-radical L:O or NR5, low-grade alkyl, or ]-O-CO-radical X1: Single bond or methylene group X2:single bond, O, or S

[Claim 2] The quinuclidine derivative according to claim 1 shown by the following general formula (I-a), its salt, or its quarternary ammonium salt.

[Formula 3]



(Passage of the above [ the radical in a formula ].)

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to a new molecular entity especially the quinuclidine derivative which has muscarinic receptor antagonism, its salt, N-oxide, or its quarternary ammonium salt.

[0002]

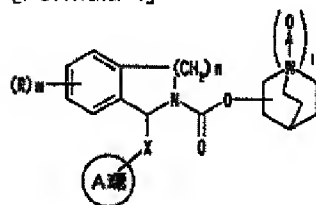
[Description of the Prior Art] Conventionally, research is made per muscarinic receptor and it is known that the compound which has muscarinic receptor antagonism will cause the bronchodilatation, gastrointestinal motility control, acid acrinia, thirst, mydriasis, bladder contraction control, the hypohidrosis, tachycardia, etc. It is known that at least three sorts of subtypes exist in this muscarinic receptor. Mainly in M1 acceptor, M2 acceptor exists in the heart etc. and M3 acceptor exists in a brain etc. in a smooth muscle or glandular tissue.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] About the compound which has the above-mentioned muscarinic receptor antagonism, atropine is mentioned as what has it (the Merck index, the 11st edition, 138 pages). [ for example, typical ] [ what is known conventionally ] However, since atropine rived in un-choosing to M1, M2, and M3 acceptor, aiming at the therapy of a specific disease was not easy. In recent years, research of a muscarinic receptor subtype progresses and the compound which rivals M1, M2, and M3 acceptor selectively is examined (the British patent application disclosure No. 2,249,093, JP,1-131145,A, and JP,3-133980,A). It is alternative to muscarine M3 acceptor especially, and an invention of a compound without the side effect in connection with the heart resulting from M2 acceptor is desired.

[0004] The compound which has the following general formula, its salt, N-oxide, or its quarternary ammonium salt is indicated by the international disclosure/[ 96th ] No. 20194 official report.

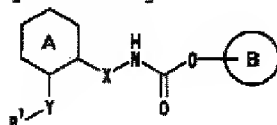
[Formula 4]



(For 0 or 1, and m, n, such as 0, is [ the inside of a formula, and A ring / X, such as a phenyl group, / l, such as single bond, ] 1 or 2)

The compound which has the following general formula is indicated by the international disclosure/[ 95th ] No. 21820 official report.

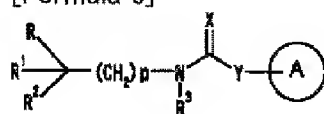
[Formula 5]



(For X, such as a phenyl group, Y, such as single bond, is [ the inside of a formula, and A ring / B rings, such as the benzene ring, / R1 ] single bond etc., such as a quinuclidine ring)

The compound which has the following general formula is indicated by the international disclosure/[ 95th ] No. 06635 official report.

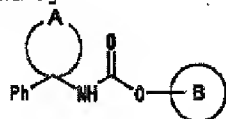
[Formula 6]



(the inside of a formula, and R -- R1, such as a phenyl group, -- R2, such as a phenyl group, -- R3, such as H, -- A rings, such as H, -- X, such as a quinuclidine ring, -- Y, such as O, -- p, such as O, -- O etc.)

The compound which has the following general formula is indicated by JP,8-198751,A.

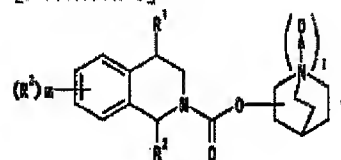
[Formula 7]



(For an H, low-grade alkyl, or low-grade alkyl-O-CO-radical and Ph, B rings, such as a phenyl group, are [ the alkylene group by which A may be interrupted for O or NR1 among the formula, and R1 ] quinuclidine rings etc.)

The compound which has the following general formula, or its salt is indicated by JP,10-007675,A.

[Formula 8]



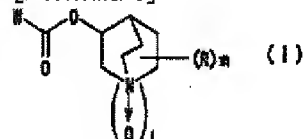
(For l, such as a phenyl group, 0 or 1, and m are [ the inside of a formula, and R1 set / an OH, low-grade alkyl, or low-grade alkyl-O-radical and R2 set ] 0 etc.)

[0005]

[Means for Solving the Problem] As a result of inquiring wholeheartedly about the compound which has the above-mentioned muscarine M3 acceptor antagonism, this invention persons invented the new quinuclidine derivative of conventionally different structure from a compound, did the knowledge of having the alternative muscarine M3 acceptor antagonism excellent in these, and completed this invention.

[0006] That is, this invention compound is related with the quinuclidine derivative shown by the following general formula (I), its salt, N-oxide, or its quarternary ammonium salt.

[Formula 9]

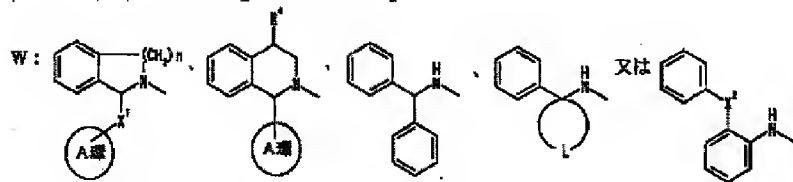


(The notation in a formula has following semantics.)

R: It has the aryl; substituent which may have the cycloalkyl; substituent which may have the alkenyl; substituent. halogen; -- you may have the substituent -- low-grade -- you may have the alkyl; substituent -- low-grade -- Even if it carries out Good hetero aryl; even if it has the substituent good 5 -- or 6 member saturation heterocycle; -O-R1;-CO-R1;-COO-R1;-CON(-R1)-R2;-S(O) p-R1;-N(- R1)-R2;-N(- R1)-CO-R2;-N(- R1)-COO-R2;-N(- R1)-CO-N (-R2)-R3;-N(-R1)-S(O) p-R2; (when m is two or more, the radical from which the same radical also

differed is sufficient as R)

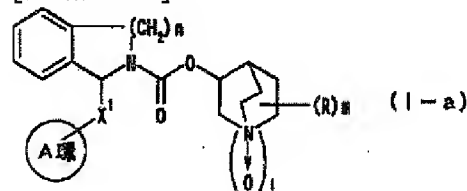
integer R1-R3: of 1:0 or 1m:1-3 -- the same -- or it may differ and you may have H; substituent -- low-grade -- you may have the alkyl; substituent -- low-grade -- 5 which may have and carry out hetero aryl; or the substituent which may have the aryl; substituent which may have the alkenyl; substituent thru/or 6 member saturation heterocycle; p: -- 0, 1, or 2 -- [Formula 10]



n:1 or 2A rings: Hetero aryl; which may have the cycloalkyl; substituent which may have the aryl; substituent which may have the substituent, or 5 - 7 member saturation heterocycle radical; R4: Low-grade alkyl [ C2-7 alkylene-group R5:H which may be interrupted for OH, low-grade alkyl, or low-grade alkyl-O-radical L:O or NR5, low-grade alkyl, or ]-O-CO-radical X1: Single bond or methylene group X2:single bond, O, or S

[0007] They are the quinuclidine derivative especially shown by the following general formula (I-a) as a desirable compound in this invention compound (I), its salt, or its quaternary ammonium salt.

[Formula 11]



(Passage of the above [ the radical in a formula ].)

[0008]

[Embodiment of the Invention] It explains about this invention compound (I) at a detail below.

Unlike the above-mentioned well-known muscarine M3 acceptor antagonist, this invention compound (I) has a structural feature at the point of having a substituent in the carbon atom on a quinuclidine ring.

[0009] Unless it refuses especially in the definition of the general formula of this description, the vocabulary "low-grade" Becoming means the chain of the shape of a carbon number 1 thru/or the six shape of a straight chain, and branching. Therefore, it is specifically [ mean the alkyl group of the shape of a carbon number 1 thru/or the six shape of a straight chain and branching and ] as a "low-grade alkyl group" these structural isomers, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, a hexyl group, or an isopropyl group, and is the alkyl group of 1-4 carbon numbers preferably, and they are methyl or an ethyl group still more preferably. A carbon number is the alkenyl radical whose number is 2-6, and "low-grade alkenyl radicals" is these structural isomers, such as a vinyl group, 1-propenyl radical, 1-butenyl group, 1-pentenyl radical, a 1-hexenyl radical, or a 1-methyl-2-propenyl radical, and, specifically, is vinyl or 1-propenyl radical preferably. A carbon number is the alkynyl group of the shape of the straight chain whose number is 2-6, or \*\*\*\*, and "low-grade alkynyl groups" is specifically these structural isomers, such as an ethynyl group, a propynyl radical, a butynyl radical, a methyl propynyl radical, a cutting-pliers nil radical, a methyl butynyl radical, a hexynil group, or 1-methyl propynyl radical, and is ethynyl or a propynyl radical preferably.

[0010] As an "aryl group", although an aromatic hydrocarbon radical is meant, a carbon number 6 thru/or 14 aryl groups are desirable. It is a phenyl group, a naphthyl group, an indenyl group, an anthryl radical, and a phenan tolyl group, and, specifically, is a phenyl group still more preferably. As a "cycloalkyl radical", a carbon number 3 thru/or eight things are mentioned, and a cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, a cycloheptyl radical, a

cyclo octyl radical, etc. are specifically mentioned. A cyclo propyl group, cyclo butyl, a cyclopentyl group, and a cyclohexyl radical are [ among these ] desirable, and a cyclohexyl radical is still more desirable. 2 ring type hetero aryls, such as monocycle hetero aryl; indolyl [ such as a furil, thienyl pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl iso thiazolyl isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pilus DAJINIRU, pyrazyl, thoria ZORIRU, and a tetrazolyl group, ], benzimidazolyl, naphthyridinyl, 1, and 3-BENZOJl oxyl radical, are mentioned with "hetero aryl." It is the monocycle hetero aryl group of 1 thru/ or 5 members contained four pieces, or 6 members about the hetero atom which consists of an oxygen atom, a nitrogen atom, or a sulfur atom preferably among these radicals, and they are a furil radical, a thienyl group, and a pyridyl radical still more preferably. With "5 thru/ or 6 member saturation heterocycle", a pyrrolidine, a piperidine, a tetrahydrofuran, tetrahydropyran, a morpholine, and a piperazine are mentioned concretely.

[0011] As a "halogen atom", a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom are mentioned. "The C2-7 alkylene group which may be interrupted for O or NR1" means the alkylene group by which the location of the arbitration of an alkylene group is interrupted for O, the alkylene group by which the location of the arbitration of an alkylene group is interrupted for NR1, or the alkylene group which is not interrupted. Moreover, since both the C2-7 alkylene groups that may be interrupted for O or NR1, i.e., two joint hands of the ends of L, are combined with the carbon atom which the phenyl group and N atom have combined, L forms this carbon atom and ring. A thing desirable as a ring containing L is a cyclopropane, a cyclobutane, a cyclopentane, a cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, a tetrahydrofuran, tetrahydropyran, a pyrrolidine, a hexahydro pyridine, N-methyl hexahydro pyridine, and N. -(t-butoxycarbonyl)- A hexahydro pyridine etc. is mentioned.

[0012] if the substituent of a "low-grade alkyl group", a "low-grade alkenyl radical", a "cycloalkyl radical", an "aryl group", a "hetero aryl group", or "5 thru/ or 6 member saturation heterocycle radical" is a substituent usually used as a substituent of these radicals -- any -- \*\*\*\*\* -- each radical -- a substituent -- 1 -- or you may have three pieces. As a substituent of "the low-grade alkyl group which may have and carry out a substituent", and "the low-grade alkenyl radical which may have and carry out a substituent", preferably 5 which may have cycloalkyl, the aryl which may have a substituent, and a substituent thru/ or 6 member saturation heterocycle radical, Hetero aryl [ which may have a substituent ], -O-aryl, -O-hetero aryl, -NH2, -NH-low-grade alkyl, -N, and N-G low-grade alkyl, -OH, -O-low-grade alkyl, and -S-low-grade alkyl are mentioned. As a substituent of "the cycloalkyl which may have and carry out a substituent", preferably Halogen atom, low-grade alkyl, and -OH, -O-low-grade alkyl, -NH2, -NH-low-grade alkyl, -N and N-G low-grade alkyl, annular amino, and -COOH, -COO-low-grade alkyl, -S-low-grade alkyl, -SO-low-grade alkyl, -SO2-low-grade alkyl, -NH-CO-low-grade alkyl, -NH-SO2-low-grade alkyl, -NH-CO-annular amino, -O-low-grade alkyl-O-radical and hetero aryl \*\* is mentioned. The low-grade alkyl in these radicals Or a halogen atom, - You may permute by OH, NH2, -NH-low-grade alkyl or -N; and N-G low-grade alkyl group and -COOH, and the ring of a basis and a new ring may be formed.

[0013] As a substituent of "the aryl group which may have the substituent", preferably Halogen atom, low-grade alkyl, and -OH, -O-low-grade alkyl, nitroglycerine, - NH2, -NH-low-grade alkyl, -N, and N-G low-grade alkyl, annular amino, - COOH, -COO-low-grade alkyl, -S-low-grade alkyl, -SO-low-grade alkyl, - SO2-low-grade alkyl, -NH-CO-low-grade alkyl, -NH-SO2-low-grade alkyl, - NH-CO-annular amino, a -O-low-grade alkyl-O-radical, hetero aryl, the low-grade alkyl in \*\*\*\*\* and these radicals -- a halogen atom and - you may permute by OH, NH2, -NH-low-grade alkyl, -N, and N-G low-grade alkyl group or -COOH, and the ring of a basis and a new ring may be formed. As a substituent of "the hetero aryl which may have and carry out a substituent", and "5 which may have the substituent thru/ or 6 member saturation heterocycle", preferably Halogen atom, low-grade alkyl, and -COOH, - low-grade alkyl-COOH, - CO-low-grade alkyl and - low-grade alkyl-aryl or a - low-grade alkyl-CO-O-low-grade alkyl group, - O-low-grade alkyl, nitroglycerine, -NH2, -NH-low-grade alkyl, -N, and N-G low-grade alkyl, Annular amino and -COO-low-grade alkyl, -S-low-grade alkyl, -SO-low-grade alkyl, - SO2-low-grade alkyl, -NH-CO-low-grade alkyl, -NH-SO2-low-grade alkyl, NH-CO-annular amino, a -O-low-grade alkyl-O-radical, and hetero aryl are mentioned. - The low-grade alkyl in these radicals a



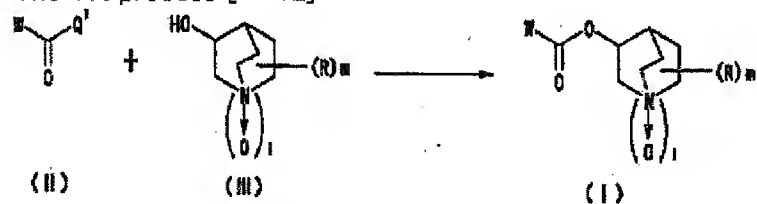
halogen atom and — you may permute by OH, NH<sub>2</sub>, —NH—low-grade alkyl, —N, and N-G low-grade alkyl group or —COOH, and the ring of a basis and a new ring may be formed.

[0014] although this invention compound (I) has a quinuclidine ring, the nitrogen atom of a quinuclidine ring may be oxide-ized — it may carry out (I= 1) or quarternary ammonium salt may be formed. When quarternary ammonium salt is formed, a low-grade alkyl group and low-grade alkenyl radical, a low-grade alkynyl group, etc. are specifically mentioned as a radical combined with a nitrogen atom. As an anion of quarternary ammonium salt, the ion of a halogen atom, triflate, tosylate, the mesylate, etc. are mentioned, and especially, although it is desirable, the ion, i.e., the halogenide ion, of a halogen atom (for example, chloride ion, bromide ion, iodide ion, etc.), it is not restricted to these. The anion of amino acid, such as carboxylate, such as inorganic anions, such as nitrate ion, sulfate ion, and phosphoric-acid ion, carbonate ion, a FORU mate (HCOO<sup>-</sup>), acetate (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), propionate, an OKISA rate, and malonate, and glutamic acid, etc. is further mentioned as other anions. With halogenide ion, bromide ion or iodide ion is desirable. In addition, an anion is convertible for a desirable anion suitably with the usual ion exchange reaction.

[0015] Since this invention compound (I) has an asymmetric carbon atom, the optical isomer based on this exists. Otherwise, this invention has some in which stereoisomers, such as a geometrical isomer, exist, and includes the thing or mixture with which these isomers, such as a diastereomer and an enantiomer, were separated. this invention compound (I) has some which can form an acid and a salt. As this salt, an acid addition salt with organic acids, such as mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid and an acetic acid, a propionic acid, oxalic acid, a malonic acid, a succinic acid, a fumaric acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, a citric acid, a tartaric acid, carbonic acid, a picric acid, methansulfonic acid, ethane sulfonic acid, and glutamic acid, can be mentioned. Furthermore, this invention compound (I) also contains all the matter of solvates, such as a hydrate and ethanol, or a crystal polymorphism.

[0016] (Manufacturing method) this invention compound (I) can be manufactured with the application of various manufacturing methods. The typical manufacturing method is explained below.

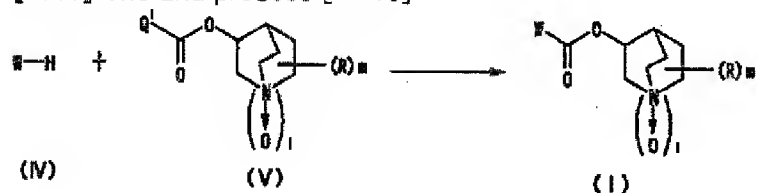
The 1st process [\*\* 12]



(Q1 means an advantageous leaving group in this reaction among a formula, and W, R, I, and m have above semantics.) the following — the same .

the quinuclidinol derivative shown by the general formula (III) of the compound in which this reaction is shown by the general formula (II), and its reaction equivalent amount — warming the inside of an inert solvent, and under cooling or a room temperature — it stirs the bottom and is carried out by esterifying. As a leaving group Q1, a halogen atom, a lower alkoxy group, a phenoxy group, an imidazolyl radical, etc. are included, for example. As an inert solvent, dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide, a tetrahydrofuran (THF), dioxane, dimethoxyethane, diethoxy ethane, benzene, toluene or xylenes, and these mixed solvents are mentioned, for example. In order to promote this reaction, it is desirable to add bases (for example, sodium, sodium hydride, sodium methoxide, a sodium ethoxide, etc.).

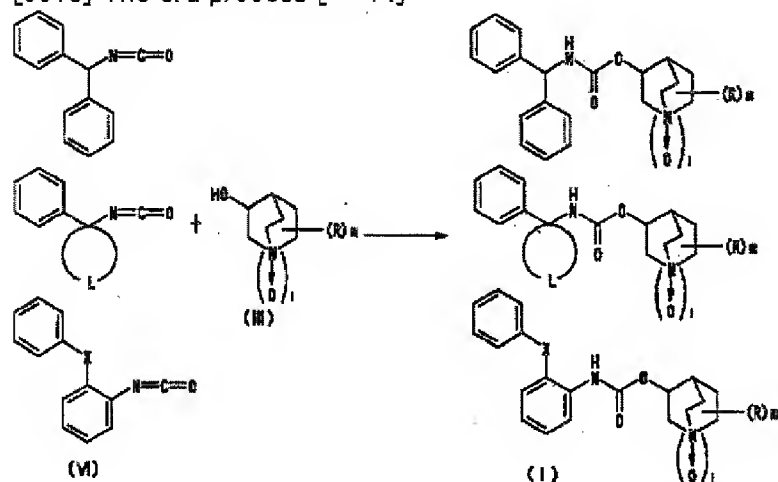
[0017] The 2nd process [\*\* 13]



(W, R, I, m, and Q1 have above semantics among a formula.)

the general formula (V) of the compound in which this reaction is shown by the general formula (IV), and its reaction equivalent amount — the inside of said inert solvent, the bottom of cooling or a room temperature thru/or warming — it is carried out by stirring the bottom. In order to promote this reaction, it is desirable to add bases (for example, sodium, sodium hydride, sodium methoxide, a sodium ethoxide, triethylamine, a pyridine, etc.).

[0018] The 3rd process [\*\* 14]



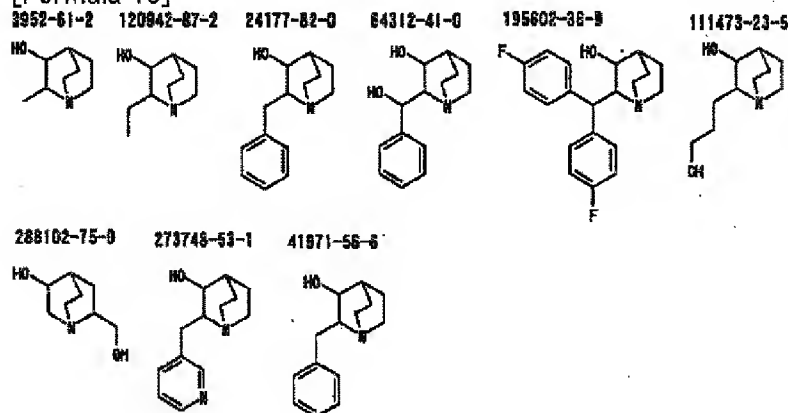
(R, I, m, L, and X have above semantics among a formula.) the following — the same .

the quinuclidinol derivative shown by the general formula (III) of the isocyanate compound in which this reaction is shown by the general formula (VI), and its reaction equivalent amount — warming under the room temperature in an inert solvent — it is carried out by stirring the bottom.

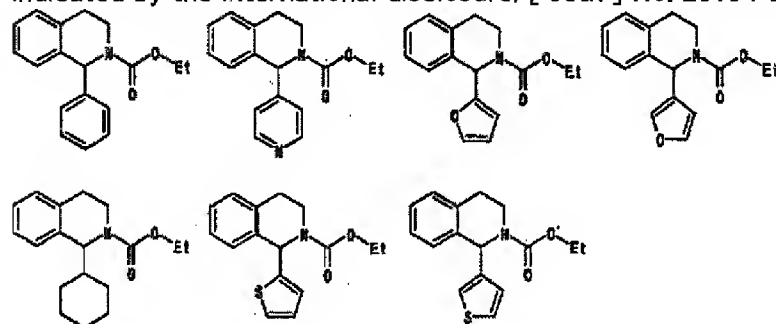
[0019] (Other manufacturing methods) As for the compound with which the nitrogen atom of a quinuclidinyl radical was oxide-ized, or the compound in which quarternary ammonium salt was formed, the third class amine compound of this invention compound can be manufactured the formation of N-oxide, and by carrying out N-alkylation reaction among this invention compound. although oxidation reaction of a conventional method can perform N-oxide-ized reaction — concrete — the third class amine compound of this invention compound, and the oxidizing agent of the equivalent amount or an excessive amount — the case the inside of alcohol, such as inert solvents, such as chloroform, dichloromethane, or a dichloroethane, a methanol, and ethanol, water, or its mixed solvent, and under cooling thru/or a room temperature — warming — it can carry out by stirring the bottom. As an oxidizer, organic acid peroxide, such as m-chloro perbenzoic acid, sodium periodate, a hydrogen peroxide, etc. are mentioned. or N-alkylation reaction of a conventional method can perform as an N-alkylation reaction — concrete — the third class amine compound of this invention compound — the case the inside of inert solvents, such as the alkylating agent of the equivalent amount, dimethylformamide and chloroform, benzene, 2-butanone, an acetone, or a tetrahydrofuran, and under cooling thru/or a room temperature — warming — it can carry out by stirring the bottom. As an alkylating agent, they are low-grade alkyl halide and low-grade alkyl. Trifluoromethane sulfonate, low-grade alkyl P-toluene sulfonate or low-grade alkyl Methanesulfonate etc. is mentioned. It is low-grade alkyl halide preferably. Moreover, in case this invention compound is manufactured, protection of a functional group may be required. In that case, installation of a suitable protective group and actuation of deprotection can be added with a conventional method, and it can manufacture. Thus, the manufactured this invention compound performs salt formation processing by the conventional method with isolation, and is isolated and refined as the cage. Isolation and purification are performed with the application of the usual chemistry actuation of an extract, concentration, distilling off, crystallization, filtration, recrystallization, various chromatographies, etc.

[0020] Moreover, a thing typical as a quinuclidinol derivative (III) which is the raw material compound of this invention is the well-known compound to which the following Registry No. was given in Chemical Abstract.

[Formula 15]



Furthermore, a thing typical as a raw material compound (II) is the compound of the following indicated by the international disclosure/[ 96th ] No. 20194 official report.



[0021]

[Effect of the Invention] this invention compound has compatibility and selectivity to muscarine M3 acceptor, and is useful especially as an M3 acceptor antagonist as prevention or the therapy agent of digestive system diseases, such as respiratory illnesses, such as urologic diseases, such as various diseases in which M3 acceptor participates, urinary incontinence in nervous pollakiuria, the neurogenic bladder, the bed wetting, detrusor instability, bladder spasm, chronic cystitis, etc., and pollakiuria, a chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, and rhinitis, irritable bowel syndrome, spasticity colitis, and diverticulitis. Especially this invention compound has the high selectivity over M3 acceptor which exists in a smooth muscle, glandular tissue, etc. as compared with M2 acceptor which exists in the heart etc., and its usefulness is high in especially an urinary incontinence list as an M3 acceptor antagonist with few side effects to the heart etc. as preventive or remedies, such as pollakiuria, a chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, asthma, and rhinitis. The compatibility and antagonism to a muscarinic receptor of this invention compound were checked by the following trials.

[0022] Homo sapiens muscarinic receptor compatibility trial (in vitro)

It carried out by improving Buckley's and others approach (476 Mol.Pharmacol., 35,469- 1989).

a. Transgenics of the expression vector incorporating the preparation Homo sapiens muscarinic receptor gene sequence of a film sample was carried out to the Chinese hamster ovary cell origin cell (CHO-K1) stock, and Homo sapiens muscarinic receptor each subtype was made to discover constantly. This stable manifestation cell strain was cultivated, 25mM sodium phosphate buffer (pH 7.4, a following binding buffer, and abbreviation) which contains 5mM magnesium chloride in this was added, and it homogenized in water cooling. At-long-intervals alignment separation was performed for this at 14,000xg and 4 degrees C for 10 minutes, precipitate was suspended in the binding buffer, and it saved at -80 degrees C. It examined by dissolving henceforth at the time of a \*\*.

b. After 25 degrees C incubated in the 1ml binding buffer for 3 hours, suction filtration of muscarinic receptor each subtype joint trial cell membrane sample, [3H]-N-methylscopolamine, and the test compound was carried out with the glass filter (Whatman GF/B), and the filter was washed 3 times by the 5ml binding buffer. The radioactivity of the [3H]-N-methylscopolamine which stuck to the filter was measured with the liquid scintillation counter. in addition, an acceptor -- it asked for nonspecific association by adding the atropine of 1microM. The compatibility over muscarinic receptor each subtype of this invention compound asked for association of the [3H]-N-methylscopolamine which is indicator ligand according to Cheng and Prusoff (Biochem.Pharmacol., 22, 3099, 1973) with the dissociation constant (Ki) computed from the concentration (IC50) of the test compound controlled 50%. this invention compound (I) had high compatibility to M3 acceptor.

[0023] Muscarinic receptor antagonism trial (in vivo)

a. Urethane anesthesia (1. Og/kg s.c.) of the trial Wistar system feminity rat (130-200g) to rat rhythmic bladder contraction was carried out, and the ureter was ligated by the kidney side. The urinary catheter was detained in the bladder, by pouring in the physiological saline of 1.0ml extent into a bladder, rhythmic bladder contraction was caused and intravesical pressure was measured by \*\* transformer DEYUSA. After obtaining the rhythm contraction by which it was stabilized more than for 5 minutes, the test compound was cumulatively prescribed for the patient from the external jugular vein, and the intravesical pressure of 5 - 10 minutes after was measured. It asked for the rate of control to the bladder contraction before test compound administration, and the dosage of the test compound which controls the bladder contraction before administration 30% was set to ED30. this invention compound showed ED30 good value as a result of the exam.

b. The trial Wistar system male rat (160-190g) to rat salivation was anesthetized by urethane (0.8g/kg i.p.). The test compound (a control group is a solvent) was prescribed for the patient, and the oxotremorine of 0.8micromol/kg was prescribed for the patient after 15 minutes. Each medication was performed from the femoral vein. From immediately after oxotremorine administration, the saliva secreted in 5 minutes was collected and the weight was measured. It asked for the rate of control to the amount of secretion saliva of a control group, and the dosage of the test compound which controls the amount of secretion saliva of a control group 50% was made into ID50 value.

c. The trial exam method for rat bradycardia was performed according to Doods's and others approach (262 J. Pharmacol.Exp.Ther., 242,257- 1987). The Wistar system male rat (250-350g) was anesthetized with pentobarbital sodium (50mg/kg i.p.), and the right-and-left vagus nerve was cut after neck incision. After inserting cannula in the trachea and securing a respiratory tract, from the eye socket, the stainless steel rod was inserted and the spine was destroyed. Rectal temperature was kept at 37.5 degrees C under artificial respiration (it is per minute 50 times at kg in ten cc /), and the heart rate was supervised from the common carotid artery. The detention needle was fixed to the femoral vein and medication was performed from this. After spine destruction, in order to make it equilibrium, after putting for 15 minutes, atenolol (10mg/(kg)) was prescribed for the patient. The sample compound was again prescribed for the patient after the balance for 15 minutes, accumulation administration of the oxotremorine was carried out after the 15 minutes, and lowering of a heart rate was measured. The dosage of the sample compound to which the shift to right of the dose effect graph of a control group is carried out 10 times was set to DR10.

[0024] The remedy constituent containing a kind of this invention compound or its salt or two sorts or more is prepared using the usual support permitted pharmaceutically. Administration of the remedy constituent in this invention may be which gestalt of the parenteral administration by the impregnation in internal use or injections, suppositories, an endermic agent, inhalations, or a bladder etc. Although a dose is suitably determined according to each case in consideration of a symptom, the age for administration, sex, etc., the field composition people doses of internal use are 0.01 mg/kg thru/or 100 mg/kg extent per day, and are 1 time about this, or are usually prescribed for the patient in 2 - 4 steps. moreover, the case where vein administration is carried out by the symptom -- usually -- the range of per adult, 0.001 mg/kg, or 10 mg/kg -- one day -

— 1 time — or a multiple dose is carried out. As support for pharmaceutical preparation, a solid-state, or liquid-like the matter for nontoxic remedies is mentioned. A tablet, a pill, a capsule, powder, a granule, etc. are used as a solid-state constituent for internal use by this invention. In such a solid-state constituent, one or the active substance beyond it is mixed with at least one inactive diluent, for example, a lactose, a mannitol, grape sugar, hydroxypropylcellulose, a microcrystal cellulose, starch, polyvinyl BIRORIDON, an agar, pectin, a meta-magnesium silicate, ulmin acid magnesium, etc. The constituent may contain a solubilizing agent like additives other than an inactive diluent, for example, lubricant like magnesium stearate and disintegrator like a calcium carboxymethyl cellulose, a stabilizing agent like a lactose, glutamic acid, or an aspartic acid according to a conventional method. The coat of a tablet or the pill may be carried out as occasion demands with the film of glycocalyx, such as cane sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, stomach solubility, or the enteric matter.

[0025] The liquid constituent for internal use contains the inactive diluent generally used, for example, purified water, and ethanol including the opacifier permitted in drugs, a solution agent, suspension, syrups, elixirs, etc. This constituent may contain a wetting agent, an adjuvant like suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, and antiseptics in addition to an inactive diluent. As injections for the parenteral administration by this invention, the sterile solution agent of aqueous or nonaqueous nature, suspension, and an opacifier are included. As a water solution agent and suspension, distilled water for injections and a physiological saline are contained, for example. As the solution agent of nonaqueous solubility, and suspension, there are ethylene glycol, propylene glycol, a polyethylene glycol, cocoa butter, olive oil, vegetable oil like sesame oil, alcohols like ethanol, gum arabic, polysorbate 80 (trade name), etc., for example. Such a constituent may also contain an additive still like an isotonicizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent (for example, lactose), and a solubilizing agent (for example, glutamic acid, an aspartic acid). These are sanitized by the filtration, the combination of a germicide, or \*\*\*\* which lets for example, a bacteria storage filter pass. These manufacture a sterile solid-state constituent again, and they can also use it for non-bacterial water or the sterile solvent for injection before an activity, dissolving.

[0026] Hereafter, based on an example, this invention is further explained to a detail. this invention compound is not limited to a compound given in the following example, and includes optical isomers and all the crystal polymorphisms in the compound shown in said general formula (I), its salt, its hydrate, its solvate, and its geometric list.

[0027] Example of reference 1 quinuclidine-3-ON Lithium diisopropyl amide 444ml of 2M was added to the tetrahydrofuran 1050ml solution of 70.0g of hydrochlorides at 0 degree C, and it stirred for 30 minutes. The acetaldehyde 20.0g tetrahydrofuran 100ml solution was added to this liquid below -65 degrees C, and it stirred for 2 hours. 400ml of water was added to this liquid at the room temperature, after stirring all night, tetrahydrofuran 200ml was added to liquid separation and a water layer, and vacuum concentration of an extract and the tetrahydrofuran layer was doubled and carried out. To residue, toluene 500ml and 250ml of 20% potassium carbonate water solutions were added, it extracted, and toluene 250ml was added and extracted to the water layer. The doubled toluene layer was dried with magnesium sulfate, and 43.5 g 2-ethylidene quinuclidine-3-ON was obtained after vacuum concentration by refining residue with a silica gel column chromatography (methanol: chloroform : 28% aqueous ammonia = 1000:100:4). Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:1.75-1.94 (7H, m), 2.70-3.01 (4H, m), 2.38-2.40 (1H, m), 6.23-6.27 mass spectrum (1H, m)

ESI 152[M+H]+ [0028] About 7ml of expansion Raney nickel catalysts was added to the example of reference 22-ethylidene quinuclidine-3-ON 60g methanol 600ml solution, and it stirred at 90 degrees C under hydrogen application of pressure (Max0.98MPa) for 5 hours. This liquid was cooled and 59.2g of 2-ethyl quinuclidine-3-ol was obtained by distilling off a solvent under reduced pressure after filtering out a Raney nickel catalyst.

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d6, TMS internal standard)

delta:0.84-0.89 (3H, m) and 1.00-1.80 (7H, m), 2.12-2.90 (5H, m) and 3.11 (0.4H, s), 3.67-3.68

(0.6H, m), 4.38 (0.6H, d, J= 4.5Hz), 4.58 (0.4H, s) mass spectrums ESI 156[M+H]+ [0029] Example

12-ethyl quinuclidine-3-all 2.00g, ethyl 1-phenyl - Reaction distillation was performed for 37ml of toluene solutions of 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate 3.68g, sodium-ethoxide 0.18g, and DMF 1.8ml with the distilling rate of 3.7ml/h for 8 hours. Toluene 19ml and 10ml of water were added and extracted in this liquid, and 10ml of water extracted the toluene layer further. In the toluene layer, 12ml of hydrochloric acids was added 5%, and it extracted, and to the water layer, 20ml of ethyl acetate and 20ml of 40% potassium carbonate water solutions were added, and it extracted. It is 2-ethyl quinuclidine-3-IRU by adding magnesium sulfate to an ethyl acetate layer, drying, and distilling off a solvent under reduced pressure. 1-phenyl - 3.6g of 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate was obtained.

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS internal standard)

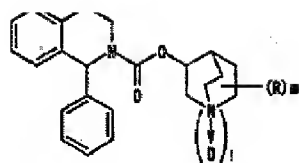
delta: 0.75-0.85 (3H, m) and 1.15-1.65 (6H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.44-2.92 (7H, m), 3.38-3.42 (1H, m) and 3.80-3.90 (1H, m), 4.31 (0.3H, s), 4.87-4.92 (0.7H, m), 6.23 (1H, s), 7.10-7.35 mass spectrum (9H, m) ESI 391[M+H]<sup>+</sup> [0030] Example of reference 32-methylene KINUKUJIN-3-ON 7.5g [ of hydrochlorides ] and triethylamine 4.6g, expansion Raney nickel catalyst about 1ml, 20ml of water, and methanol 75ml mixture were stirred at 95 degrees C under hydrogen application of pressure (MAX 0.98MPa) for 8 hours. 6.85g of 2-methyl quinuclidine-3-oar was obtained by distilling off a solvent under reduced pressure after filtering out a Raney nickel catalyst for this liquid.

Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS internal standard)

delta: 1.28 (3H, d, J= 7.5Hz), 1.56-2.02 (5H, m), 2.97-3.15 (4H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 5.44 mass spectrums (1H, s) FAB 142 [M+H]<sup>+</sup> + [0031] Example 22-methyl quinuclidine-3-all-ones .51g, ethyl 1-phenyl - Reaction distillation was performed for 30ml of toluene solutions of 1, 2, 3, and 4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate 3.00g, sodium-ethoxide 0.15g, and DMF 1.5ml with the distilling rate of 3.0ml/h for 6 hours. Toluene 15ml and 7.5ml of water were added and extracted in this liquid, and 7.5ml of water extracted the toluene layer further. In the toluene layer, 8.5ml of hydrochloric acids was added 5%, and it extracted, and to the water layer, 15ml of ethyl acetate and 6ml of 40% potassium carbonate water solutions were added, and it extracted. It is 2-methyl quinuclidine-3-IRU by adding magnesium sulfate to an ethyl acetate layer, drying, and distilling off a solvent under reduced pressure. 1-phenyl - 2.9g of 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-2-isoquinoline carboxylate was obtained.

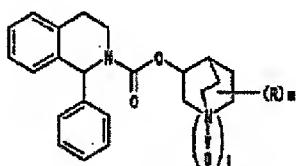
Nuclear-magnetic-resonance spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS internal standard)

delta: 0.89-0.99 (3H, m) and 1.08-1.28 (1H, m), 1.35-1.67 (3H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.52-2.89 (6H, m) and 2.99-3.04 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m) and 3.85-3.93 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.20-6.25 (1H, m), 7.10-7.32 mass spectrum (9H, m) ESI 377[M+H]<sup>+</sup> [0032] The following compounds can be manufactured like an example using the above-mentioned well-known raw material



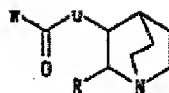
化合物番号		化合物番号		化合物番号	
1		5		9	
2		6		10	
3		7		11	
4		8		12	

compound (II) and (III). A table 1



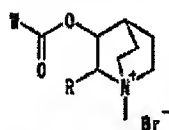
化合物番号		化合物番号		化合物番号	
13		16		19	
14		17		20	
15		18			

[0033] A table 2



化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R
21		Me	31		Me	41		Me
22		Et	32		Et	42		Et
23		Me	33		Me	43		Me
24		Et	34		Et	44		Et
25		Me	35		Me	45		Me
26		Et	36		Et	46		Et
27		Me	37		Me	47		Me
28		Et	38		Et	48		Et
29		Me	39		Me			
30		Et	40		Et			

[0034] A table 3



化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R
49		Me	51		Me	53		Me
50		Et	52		Et	54		Et

[0035] A table 4

[Translation done.]



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-267977

(P2003-267977A)

(43) 公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 453/02		C 0 7 D 453/02	4 C 0 6 4
A 6 1 K 31/439		A 6 1 K 31/439	4 C 0 8 6
31/452		31/452	
31/4709		31/4709	
31/5377		31/5377	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-69621(P2002-69621)

(22) 出願日 平成14年3月14日 (2002.3.14)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 稲越 正俊

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 永田 幸司

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

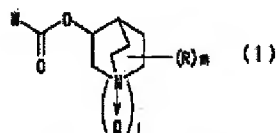
(54) 【発明の名称】 キヌクリジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有し、泌尿器疾患、呼吸器疾患又は消化器疾患の予防・治療剤として有用な医薬の創製

【解決手段】 一般式 (I) で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

【化】



(式中、R：ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル等

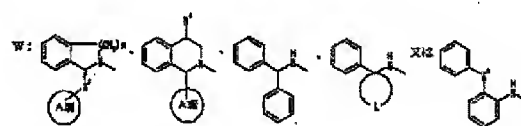
l：0又は1

m：1～3の整数

R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>：H、置換基を有していてもよい低級アルキル等

p：0、1又は2

【化】



n：1又は2

A環：置換基を有していてもよいアリール等

R<sup>1</sup>：OH、低級アルキル又は低級アルキル- $\text{O}$ -基

L： $\text{O}$ 又はNR<sup>5</sup>で中断されていてもよいC2-7アルキレン基

R<sup>5</sup>：H、低級アルキル又は低級アルキル- $\text{O}$ - $\text{C}$  $\text{O}$ -基

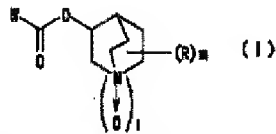
X<sup>1</sup>：単結合又はメチレン基X<sup>2</sup>：単結合、 $\text{O}$ 又は $\text{S}$

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩。

## 【化1】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R: ハロゲン; 置換基を有していてもよい低級アルキル; 置換基を有していてもよい低級アルケニル; 置換基を有していてもよいシクロアルキル; 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ

\* 口環;  $-O-R^1$ ;  $-CO-R^1$ ;  $-COO-R^1$ ;  $-CON(-R^1)-R^2$ ;  $-S(O)_p-R^1$ ;  $-N(-R^1)-R^2$ ;  $-N(-R^1)-CO-R^2$ ;  $-N(-R^1)-COO-R^2$ ;  $-N(-R^1)-CO-N(-R^2)-R^3$ ;  $-N(-R^1)-S(O)_p-R^2$ ; (mが2以上の時、Rは同一の基でも異なった基でもよい)

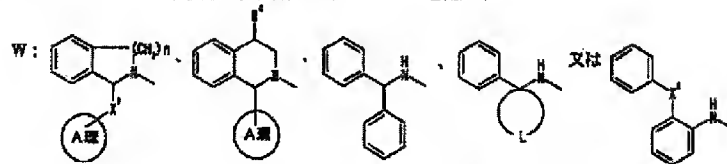
l: 0又は1

m: 1~3の整数

$R^1 \sim R^3$ : 同一又は異なって、H; 置換基を有していてもよい低級アルキル; 置換基を有していてもよい低級アルケニル; 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 又は置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環;

p: 0、1又は2

## 【化2】



n: 1又は2

A環: 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいシクロアルキル; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 又は5~7員飽和ヘテロ環基;

$R^4$ : OH、低級アルキル又は低級アルキル-O-基

L: O又は $NR^5$ で中断されていてもよいC2-7アルキレン基

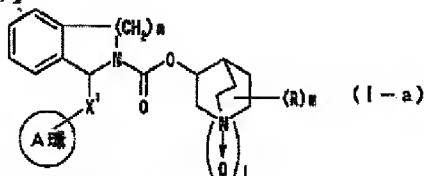
$R^5$ : H、低級アルキル又は低級アルキル-O-CO-基

$X^1$ : 単結合又はメチレン基

$X^2$ : 単結合、O又はS

【請求項2】下記一般式(1-a)で示される請求項1記載のキヌクリジン誘導体、その塩又はその四級アンモニウム塩。

## 【化3】



(式中の基は前記の通り。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規化合物、特にムスカリン受容体拮抗作用を有するキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、ムスカリン受容体につき研究がなされており、ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物

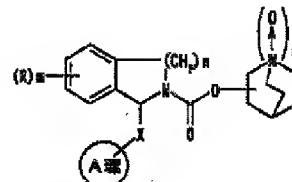
は、気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渴、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、及び頻脈等を引き起こすことが知られている。このムスカリン受容体には、少なくとも3種のサブタイプが存在することが知られている。主に、 $M_1$ 受容体は脳等に、 $M_2$ 受容体は心臓等に、また $M_3$ 受容体は平滑筋や腺組織に存在する。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物については、従来より知られているものが多数あり、例えば代表的なものとしてアトロピンが挙げられる(メルクインデックス、11版、138頁)。しかしアトロピンは $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 受容体に対して非選択的に拮抗するので、特定の疾患の治療を目的とすることは容易ではなかった。近年、ムスカリン受容体サブタイプの研究が進み、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 受容体を選択的に拮抗する化合物が検討されている(英国特許出願公開第2,249,093号、特開平1-131145号及び特開平3-133980号公報)。中でもムスカリン $M_3$ 受容体を選択的で、 $M_2$ 受容体に起因する心臓に関わる副作用のない化合物の創製が望まれている。

【0004】国際公開第96/20194号公報には下記一般式を有する化合物、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩が記載されている。

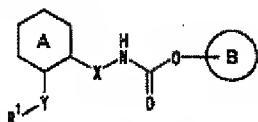
## 【化4】



(式中、A環はフェニル基など、Xは単結合など、1は0又は1、mは0など、nは1又は2)

国際公開第95/21820号公報には下記一般式を有する化合物が記載されている。

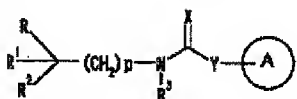
【化5】



(式中、A環はベンゼン環など、B環はキヌクリジン環など、R<sup>1</sup>はフェニル基など、Xは単結合など、Yは単結合など)

国際公開第95/06635号公報には下記一般式を有する化合物が記載されている。

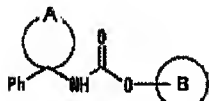
【化6】



(式中、Rはフェニル基など、R<sup>1</sup>はフェニル基など、R<sup>2</sup>はHなど、R<sup>3</sup>はHなど、A環はキヌクリジン環など、XはOなど、YはOなど、pは0など)

特開平8-198751号公報には下記一般式を有する化合物が記載されている。

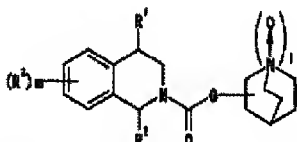
【化7】



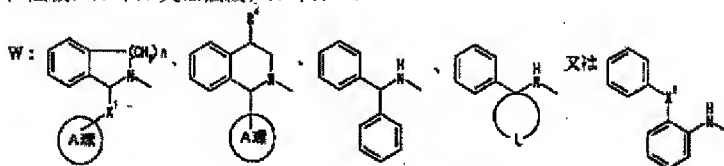
(式中、AはO又はNR<sup>1</sup>で中断されていてもよいアルキレン基、R<sup>1</sup>はH、低級アルキル又は低級アルキル-  
O-CO-基、Phはフェニル基など、B環はキヌクリジン環など)

特開平10-007675号公報には下記一般式を有する化合物又はその塩が記載されている。

【化8】



(式中、R<sup>1</sup>基はOH、低級アルキル又は低級アルキル \*



n: 1又は2

A環: 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいシクロアルキル; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 又は5~7員飽和ヘテロ環基;

R<sup>1</sup>: OH、低級アルキル又は低級アルキル-O-基

L: O又はNR<sup>5</sup>で中断されていてもよいC2-7アル

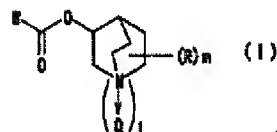
\*-O-基、R<sup>2</sup>基はフェニル基など、1は0又は1、mは0など)

【0005】

【課題を解決する為の手段】本発明者らは、上記ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有する化合物につき、鋭意検討した結果、従来化合物とは異なる構造の新規なキヌクリジン誘導体を創製し、これらが優れた選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有することを知見して、本発明を完成した。

【0006】即ち、本発明化合物は下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又はその四級アンモニウム塩に関する。

【化9】



(式中の記号は以下の意味を有する。

R: ハロゲン; 置換基を有していてもよい低級アルキル; 置換基を有していてもよい低級アルケニル; 置換基を有していてもよいシクロアルキル; 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環; -O-R<sup>1</sup>; -CO-R<sup>1</sup>; -COO-R<sup>1</sup>; -CON(-R<sup>1</sup>)-R<sup>2</sup>; -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>1</sup>; -N(-R<sup>1</sup>)-R<sup>2</sup>; -N(-R<sup>1</sup>)-CO-R<sup>2</sup>; -N(-R<sup>1</sup>)-COO-R<sup>2</sup>; -N(-R<sup>1</sup>)-CO-N(-R<sup>2</sup>)-R<sup>3</sup>; -N(-R<sup>1</sup>)-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>2</sup>; (mが2以上の時、Rは同一の基でも異なった基でもよい)

1: 0又は1

m: 1~3の整数

R<sup>1</sup>~R<sup>3</sup>: 同一又は異なって、H; 置換基を有していてもよい低級アルキル; 置換基を有していてもよい低級アルケニル; 置換基を有していてもよいアリール; 置換基を有していてもよいヘテロアリール; 又は置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環;

p: 0、1又は2

【化10】

キレン基

R<sup>5</sup>: H、低級アルキル又は低級アルキル-O-CO-基

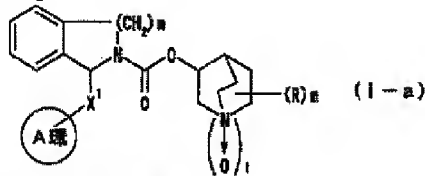
X<sup>1</sup>: 単結合又はメチレン基

X<sup>2</sup>: 単結合、O又はS)

【0007】本発明化合物(I)において特に好ましい

化合物としては、下記一般式(I-a)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩又はその四級アンモニウム塩である。

【化11】



(式中の基は前記の通り。)

【0008】

【発明の実施の形態】以下に本発明化合物(I)につき、詳細に説明する。本発明化合物(I)は前述の公知ムスカリン<sub>M3</sub>受容体拮抗剤と異なり、キヌクリジン環上の炭素原子に置換基を有する点に構造上の特徴を有する。

【0009】本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基又はイソプロピル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくは炭素数1~4個のアルキル基であり、更に好ましくはメチル又はエチル基である。「低級アルケニル基」は、炭素数が2~6個のアルケニル基であり、具体的には、ビニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基又は1-メチル-2-プロペニル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくはビニル又は1-プロペニル基である。「低級アルキニル基」は、炭素数が2~6個の直鎖又は分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、メチルプロピニル基、ペンチニル基、メチルブチニル基、ヘキシニル基又は1-メチルプロピニル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくは、エチニル又はプロピニル基である。

【0010】「アリール基」としては、芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントリル基、フェナントリル基であり、更に好ましくはフェニル基である。「シクロアルキル基」としては、炭素数3乃至8個のものが挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。これらのうちシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましく、更にシクロヘキシル基が好ましい。

「ヘテロアリール」とはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジ

ニル、ピラジル、トリアゾリル、テトラゾリル基等の単環ヘテロアリール；インドリル、ベンズイミダゾリル、ナフチリジニル、1,3-ベンゾジオキシル基等の二環式ヘテロアリールが挙げられる。これらの基のうち、好ましくは酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有する5員若しくは6員の単環ヘテロアリール基であり、更に好ましくはフリル基、チエニル基、ピリジル基である。「5乃至6員飽和ヘテロ環」とは、具体的に例えば、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピペラジンが挙げられる。

【0011】「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。「O又はNR<sup>1</sup>で中断されているC2-7アルキレン基」とはアルキレン基の任意の位置がOで中断されているアルキレン基、アルキレン基の任意の位置がNR<sup>1</sup>で中断されているアルキレン基又は中断されていないアルキレン基を意味する。また、O又はNR<sup>1</sup>で中断されているC2-7アルキレン基、即ち、Lの両端の2つの結合手はフェニル基とN原子が共に結合している炭素原子と結合していることから、Lはこの炭素原子と環を形成している。Lを含む環として好ましいものは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ヘキサヒドロピリジン、N-メチルヘキサヒドロピリジン、N-(1-トキシカルボニル)-ヘキサヒドロピリジン等が挙げられる。

【0012】「低級アルキル基」、「低級アルケニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」、「ヘテロアリール基」又は「5乃至6員飽和ヘテロ環基」の置換基とは、これらの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に置換基は1乃至3個有していてもよい。「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル基」の置換基として好ましくは、シクロアルキル、置換基を有しても良いアリール、置換基を有しても良い5乃至6員飽和ヘテロ環基、置換基を有しても良いヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N、N-ジ-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキルが挙げられる。「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N、N-ジ-低級アルキル、環状アミノ、-COOH、-COO-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-NH-CO-低級アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-NH-CO-環状アミノ、又は-O-低級アルキル-O-基、ヘテロア

リール、が挙げられ、これらの基中の低級アルキルはハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、又は $-\text{N}$ 、 $\text{N}-$ ジ低級アルキル基、 $-\text{COOH}$ で置換されているとよく、もとの環と新たな環を形成しても良い。

【0013】「置換基を有していてもよいアリール基」の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}$ 、 $\text{N}-$ ジ低級アルキル、環状アミノ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 環状アミノ、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 基、ヘテロアリール、が挙げられ、これらの基中の低級アルキルはハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}$ 、 $\text{N}-$ ジ低級アルキル基、又は $-\text{COOH}$ で置換されているとよく、もとの環と新たな環を形成しても良い。「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、「置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環」の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{低級アルキル}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{低級アルキル}-$ アリール、又は $-\text{低級アルキル}-\text{CO}-\text{O}-$ 低級アルキル基、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}$ 、 $\text{N}-$ ジ低級アルキル、環状アミノ、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 環状アミノ、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 基、ヘテロアリールが挙げられ、これらの基中の低級アルキルは、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}$ 、 $\text{N}-$ ジ低級アルキル基、又は $-\text{COOH}$ で置換されているとよく、もとの環と新たな環を形成しても良い。

【0014】本発明化合物(I)はキヌクリジン環を有するが、キヌクリジン環の窒素原子はオキシド化されているとよい(I=1)し、又は四級アンモニウム塩を形\*

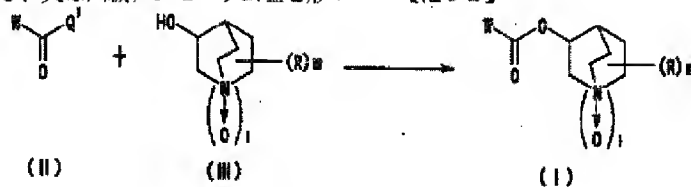
\*成していてもよい。四級アンモニウム塩を形成している場合、窒素原子に結合する基として具体的には低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基等が挙げられる。四級アンモニウム塩の陰イオンとしては、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等が挙げられ、特に、ハロゲン原子のイオン、即ち、ハロゲン化物イオン(例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等)が好ましいが、これらに限られるものではない。他の陰イオンとして例えば、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン等の無機陰イオン、炭酸イオン、フォルメート( $\text{HCOO}^-$ )、アセテート( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ )、プロピオネート、オキサレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が更に挙げられる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜、好ましい陰イオンに変換できるものである。

【0015】本発明化合物(I)は、不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学異性体が存在する。他に本発明は幾何異性体等の立体異性体が存在するものもあり、ジアステレオマー、エナンチオマー等これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を包含する。本発明化合物(I)は、酸と塩を形成することができるものがある。かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物(I)は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質もすべて含有する。

【0016】(製造法)本発明化合物(I)は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

#### 第1製法

##### 【化12】

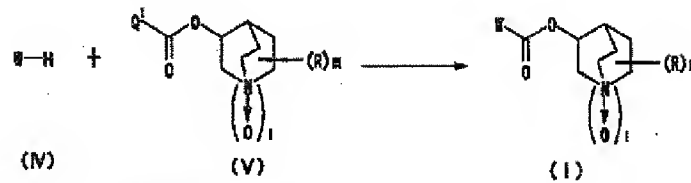


(式中、 $\text{Q}^1$ は、本反応において有利な脱離基を意味し、W、R、I及びmは前記の意味を有する。以下同様。)

本反応は、一般式(II)で示される化合物とその反応当量の一般式(III)で示されるキヌクリジノール誘導体とを不活性溶媒中、冷却下又は室温下乃至加温下攪拌してエステル化することにより行われる。脱離基Q

としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、フェノキシ基、イミダゾリル基等を包含する。不活性溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ベンゼン、トルエン又はキシレン等やこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応を促進させるために、塩基

(例えばナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)を添加するのが好ましい。

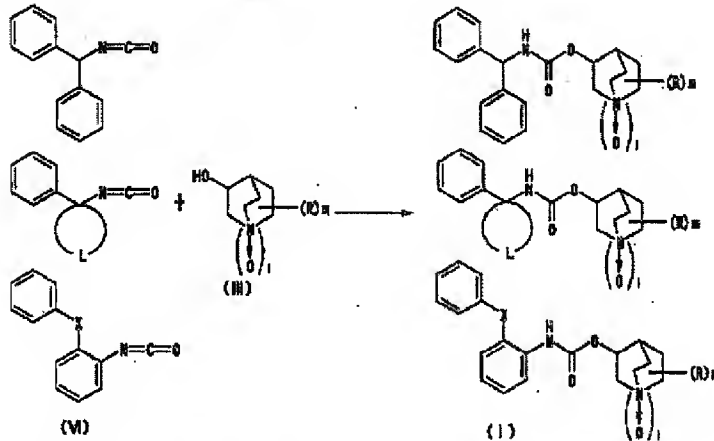


(式中、W、R、1、m及びQ<sup>1</sup>は前記の意味を有する。)

本反応は一般式(I V)で示される化合物とその反応対応量の一般式(V)とを前記不活性溶媒中、冷却下又は室温乃至加温下攪拌することにより行われる。本反応を促進させるために塩基(例えばナトリウム、水素化ナト※

※リウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジン等)を添加するのが好ましい。

【0018】第3製法  
【化14】



(式中、R、1、m、L及びXは前記の意味を有する。以下同様。)

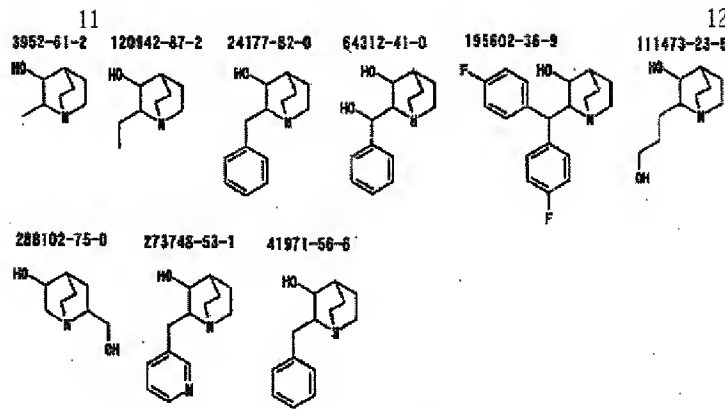
本反応は、一般式(V I)で示されるイソシアネート化合物とその反応対応量の一般式(I I I)で示されるキヌクリジノール誘導体とを不活性溶媒中室温下乃至加温下攪拌することにより行われる。

【0019】(その他の製造法)本発明化合物中、キヌクリジニル基の窒素原子がオキシド化された化合物、又は四級アンモニウム塩を形成した化合物は、本発明化合物の三級アミン化合物をN-オキシド化、N-アルキル化反応させることにより製造できる。N-オキシド化反応は、常法の酸化反応によって行うことができるが、具体的には、本発明化合物の三級アミン化合物と、その対応量あるいは過剰量の酸化剤を、クロロホルム、ジクロロメタン又はジクロロエタン等の不活性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール、水、又はその混合溶媒中、冷却下乃至室温下、場合により加温下攪拌することにより行うことができる。酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸等の有機過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素等が挙げられる。N-アルキル化反応としては、常法のN-アルキル化反応によって行うことができるが、具体的には、本発明化合物の三級アミン化合物を、

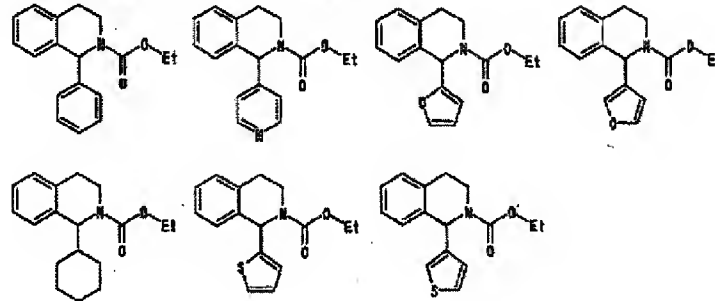
その対応量のアルキル化剤とジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、2-ブタノン、アセトン又はテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、冷却下乃至室温下、又は場合により加温下攪拌することにより行うことができる。アルキル化剤としては、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフルオロメタンスルホネート、低級アルキルp-トルエンスルホネート又は低級アルキルメタンスルホネート等が挙げられる。好ましくは低級アルキルハライドである。また、本発明化合物を製造する際、官能基の保護が必要な場合がある。その場合は、常法により適当な保護基の導入及び脱保護の操作を加え、製造することができる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0020】また、本発明の原料化合物であるキヌクリジノール誘導体(I I I)として代表的なものは、Chemical Abstract誌において以下のRegistry No.が付された公知化合物である。

【化15】



更に原料化合物 (I I) として代表的なものは、国際公  
開第96/20194号公報に記載された以下の化合物\*



#### 【0021】

【発明の効果】本発明化合物は、ムスカリン $M_3$ 受容体  
に対して親和性及び選択性を有し、 $M_3$ 受容体拮抗薬と  
して、 $M_3$ 受容体が関与する種々の疾患、特に、神経性  
頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、  
慢性膀胱炎等における尿失禁及び頻尿等の泌尿器疾患、  
慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の呼  
吸器疾患、過敏性大腸症候群、痙攣性大腸炎及び憩室炎等  
の消化器疾患の予防又は治療剤として有用である。特  
に、本発明化合物は、心臓等に存在する $M_2$ 受容体と比  
較して平滑筋や腺組織等に存在する $M_3$ 受容体に対する  
選択性が高く、心臓等への副作用の少ない $M_3$ 受容体拮  
抗薬として、特に尿失禁並びに頻尿、慢性閉塞性肺疾  
患、慢性気管支炎、喘息及び鼻炎等の予防薬若しくは治  
療薬として有用性が高い。本発明化合物のムスカリン受  
容体に対する親和性及び拮抗作用は、以下の試験により  
確認された。

【0022】ヒトムスカリン受容体親和性試験 (in vi 40  
tro)

Buckleyらの方法(Mol. Pharmacol., 35, 469-476, 1989)を  
改良して行った。

##### a. 膜標本の調製

ヒトムスカリン受容体遺伝子配列を組み込んだ発現ベク  
ターをチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)  
株に遺伝子導入し、ヒトムスカリン受容体各サブタイプ  
を恒常的に発現させた。この安定発現細胞株を培養し、  
これに5mM塩化マグネシウムを含む25mMリン酸ナトリウ  
ムバッファ (pH7.4, 以下バインディングバッファと 50

\*である。

略)を加えて水冷中でホモジナイズした。これを、14,0  
00×g, 4℃で10分間遠心分離を行い、沈殿をバインディ  
ングバッファに懸濁し、-80℃で保存した。以後用時  
に融解して試験を行った。

##### b. ムスカリン受容体各サブタイプ結合試験

細胞膜標本、 $[^3H]$ -N-メチルスコポラミンおよび被  
験化合物を1mlのバインディングバッファ中で25℃、3  
時間インキュベートした後、ガラスフィルター (Whatma  
n GF/B) で吸引濾過し、5mlのバインディングバッファ  
ーで3回フィルターを洗浄した。フィルターに吸着した  
 $[^3H]$ -N-メチルスコポラミンの放射活性を液体シン  
チレーションカウンターで測定した。なお受容体非特異  
的な結合は、1 $\mu$ Mのアトロピンを添加することによっ  
て求めた。本発明化合物のムスカリン受容体各サブタイ  
プに対する親和性は、Cheng and Prusoff (Biochem. Pha  
rmacol., 22, 3099, 1973)に従って、標識リガンドである  
 $[^3H]$ -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する  
被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>)より算出した解離定数 (K  
i)で求めた。本発明化合物 (I) は、 $M_3$ 受容体に対  
して高い親和性を有していた。

##### 【0023】ムスカリン受容体拮抗試験 (in vivo)

##### a. ラット律動的膀胱収縮に対する試験

Wistar系雌性ラット (130~200g) をウレタン麻酔 (1.0  
g/kg s.c.) し、輸尿管を腎臓側で結紮した。尿道カ  
テーテルを膀胱内に留置して、膀胱内に1.0ml程度の生  
理食塩水を注入することによって律動的膀胱収縮を惹起  
し、圧トランスデューサーによって膀胱内圧を測定した。  
5分間以上の安定した律動収縮を得た後に、外頸静脈よ



り被験化合物を累積的に投与し、5～10分後における膀胱内圧を測定した。被験化合物投与前の膀胱収縮に対する抑制率を求め、投与前の膀胱収縮を30%抑制する被験化合物の用量をED<sub>30</sub>とした。本試験の結果、本発明化合物は良好なED<sub>30</sub>値を示した。

#### b. ラット唾液分泌に対する試験

Wistar系雄性ラット(160～190g)をウレタン(0.8g/kg i.p.)により麻酔した。被験化合物(対照群は溶媒)を投与し、15分後に0.8μmol/kgのオキシトレモリンを投与した。薬物投与はいずれも大腿静脈より行った。オキシトレモリン投与直後より5分間に分泌する唾液を回収し、その重量を測定した。対照群の分泌唾液量に対する抑制率を求め、対照群の分泌唾液量を50%抑制する被験化合物の用量をID<sub>50</sub>値とした。

#### c. ラット徐脈に対する試験

本試験法はDoodsらの方法(J.Pharmacol.Exp.Ther.,242,257-262,1987)に従って行った。Wistar系雄性ラット(250～350g)をペントバルビタールナトリウム(50mg/kg i.p.)により麻酔し、頸部切開後、左右迷走神経を切断した。気管にカニューレを挿入して気道を確保した後、眼窩よりステンレス棒を挿入して脊髄を破壊した。人工呼吸下(10cc/kgで毎分50回)直腸温を37.5℃に保ち、総頸動脈より心拍数を監視した。大腿静脈に留置針を固定し、これより薬物投与を行った。脊髄破壊後、平衡状態にするため15分間静置した後、アテノロール(10mg/kg)を投与した。再度15分間の平衡後に被験化合物を投与し、その15分後にオキシトレモリンを累積投与して心拍数の低下を測定した。対照群の用量反応曲線を10倍右方移動させる被験化合物の用量をDR<sub>50</sub>とした。

【0024】本発明化合物又はその塩の一種又は二種以上を含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。本発明における医薬組成物の投与は経口投与、又は注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人投与量は1日当たり0.01mg/kg乃至100mg/kg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.001mg/kg乃至10mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。製剤用の担体としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ

酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0025】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は風射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0026】以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また前記一般式(I)に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。

#### 【0027】参考例1

キヌクリジン-3-オン 塩酸塩70.0gのテトラヒドロフラン1050ml溶液に0℃で2Mのリチウムジイソプロピルアミド444mlを加え30分攪拌した。この液に-65℃以下でアセトアルデヒド20.0gのテトラヒドロフラン100ml溶液を加え2時間攪拌した。この液に室温で水400mlを加え、終夜攪拌した後分液、水層にテトラヒドロフラン200mlを加え抽出、テトラヒドロフラン層を合わせて減圧濃縮した。残渣にトルエン500ml及び20%炭酸カリウム水溶液250mlを加え抽出し、水層にトルエン250mlを加え抽出した。合わせたトルエン層を硫酸マグネシウム



で乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=1000:100:4)で精製することにより、2-エチリデンキヌクリジン-3-オン43.5gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.75-1.94 (7H, m), 2.70-3.01 (4H, m), 2.38-2.40 (1H, m), 6.23-6.27 (1H, m)

質量スペクトル ESI 152[M+H]<sup>+</sup>

【0028】参考例2

2-エチリデンキヌクリジン-3-オン60gのメタノール600ml溶液に展開ラネーニッケルを約7ml加え、水素加圧下(Max 0.98MPa)90℃で5時間攪拌した。この液を冷却、ラネーニッケルを濾去後、減圧下で溶媒を留去することにより2-エチルキヌクリジン-3-オールを59.2g得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.84-0.89 (3H, m), 1.00-1.80 (7H, m), 2.12-2.90 (5H, m), 3.11 (0.4H, s), 3.67-3.68 (0.6H, m), 4.38 (0.6H, d, J=4.5Hz), 4.58 (0.4H, s)

質量スペクトル ESI 156[M+H]<sup>+</sup>

【0029】実施例1

2-エチルキヌクリジン-3-オール2.00g、エチル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート3.68g、ナトリウムエトキシド0.18g、DMF1.8mlのトルエン溶液37mlを蒸留速度3.7ml/hで反応蒸留を8時間おこなった。この液にトルエン19ml、水10mlを加え抽出し、さらにトルエン層を水10mlで抽出した。トルエン層に5%塩酸12mlを加え抽出し、水層に酢酸エチル20mlと40%炭酸カリウム水溶液20mlを加え抽出した。酢酸エチル層に硫酸マグネシウムを加え乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、2-エチルキヌクリジン-3-イル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートを3.6g得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.75-0.85 (3H, m), 1.15-1.65 (6H, m), 1.85-1.91 (1H, m), 2.44-2.92 (7H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.31 (0.3H, s), 4.87-4.92 (0.7H, m), 6.23 (1H, s), 7.10-7.35 (9H, m)

質量スペクトル ESI 391[M+H]<sup>+</sup>

【0030】参考例3

2-メチレンキヌクリジン-3-オン 塩酸塩7.5g、トリエチルアミン4.6g、展開ラネーニッケル約1ml、水20ml、メタノール75mlの混合物を水素加圧下(MAX 0.98MPa)95℃で8時間攪拌した。この液をラネーニッケルを濾去後、減圧下で溶媒を留去することにより2-メチルキヌクリジン-3-オールを6.85g得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.28 (3H, d, J=7.5Hz), 1.56-2.02 (5H, m), 2.97-3.15 (4H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 5.44 (1H, s)

質量スペクトル FAB 142[M+H]<sup>+</sup>

【0031】実施例2

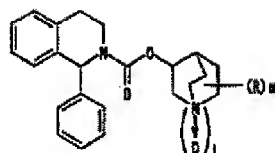
2-メチルキヌクリジン-3-オール1.51g、エチル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート3.00g、ナトリウムエトキシド0.15g、DMF1.5mlのトルエン溶液30mlを蒸留速度3.0ml/hで反応蒸留を6時間おこなった。この液にトルエン15ml、水7.5mlを加え抽出し、さらにトルエン層を水7.5mlで抽出した。トルエン層に5%塩酸8.5mlを加え抽出し、水層に酢酸エチル15mlと40%炭酸カリウム水溶液6mlを加え抽出した。酢酸エチル層に硫酸マグネシウムを加え乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、2-メチルキヌクリジン-3-イル1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートを2.9g得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 0.89-0.99 (3H, m), 1.08-1.28 (1H, m), 1.35-1.67 (3H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 2.52-2.89 (6H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.20-6.25 (1H, m), 7.10-7.32 (9H, m)

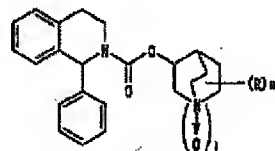
質量スペクトル ESI 377[M+H]<sup>+</sup>

【0032】前述の公知原料化合物(II)、(III)を用いて実施例と同様に以下の化合物を製造することができる。表1



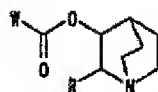
化合物番号		化合物番号		化合物番号	
1		5		9	
2		6		10	
3		7		11	
4		8		12	

【0033】表2



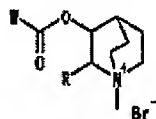
化合物番号		化合物番号		化合物番号	
13		16		19	
14		17		20	
15		18			

【0034】表3



化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R
21		Me	31		Me	41		Me
22		Et	32		Et	42		Et
23		Me	33		Me	43		Me
24		Et	34		Et	44		Et
25		Me	35		Me	45		Me
26		Et	36		Et	46		Et
27		Me	37		Me	47		Me
28		Et	38		Et	48		Et
29		Me	39		Me			
30		Et	40		Et			

【0035】表4



化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R	化合物 番号	W	R
49		Me	51		Me	53		Me
50		Et	52		Et	54		Et

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 61 P 1/04

11/00

11/02

11/06

13/02

// A 61 P 43/00

識別記号

111

FI

A 61 P 1/04

11/00

11/02

11/06

13/02

43/00

テマコード(参考)

111

(72)発明者 頼本 直樹  
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬  
株式会社内  
(72)発明者 内藤 良  
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬  
株式会社内  
(72)発明者 池田 賢  
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬  
株式会社内

(72)発明者 畠中 俊樹  
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬  
株式会社内  
Fターム(参考) 4C064 AA06 CC01 CC02 DD02 EE03  
FF01 FF03 FF04 FF06 GG03  
GG06 GG07 GG10 GG12 GG16  
GG19  
4C086 AA01 AA03 CB17 NA05 NA06  
NA14 ZA34 ZA59 ZA68 ZA84  
ZC42